

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.**

STIC-ILL

10/10/1

From: Ware, Todd  
Sent: Tuesday, October 01, 2002 3:22 PM  
To: STIC-ILL  
Subject: 09/596,362

414732

Hello

Please send a copy of the following article to me in CM1-2D08

Thank you!  
Todd  
305-1700

8208637

L46 ANSWER 188 OF 253 DRUGU COPYRIGHT 2002 THOMSON DERWENT

AN 1987-09511 DRUGU S

TI Abuse and Dependence on Sedatives and Hypnotics.

AU Keup W

LO Munich, Germany, West

SO Internist (27, No. 12, 746-56, 1986)

CODEN: INTEAG ISSN: 0020-9554

AV J.Schauer-Strasse 16, D-8039 Puchheim b. Muenchen, W. Germany

LA German

DT Journal

FA AB; LA; CT

FS Literature

AB Abuse and development of dependence on sedative and hypnotic

drugs is reviewed with reference to alcohols and aldehydes, urea

derivatives, bartitirates, piperidindiones, clomethiazol, quinazolone

derivatives, antihistamines and other compounds including phytosedatives

Topics dealt with include the grounds for taking clomethizole, effects of

the various drugs, the extent of drug abuse in West Germany and the

origins of the drugs used.

Scientific and Technical  
Information Center  
OCT 02 RECD  
PACOMPLETED  
T.M. OFFICE

2880825

## Mißbrauch und Abhängigkeit von Sedativa und Hypnotika

W. Keup

Schon der Mensch in wenig entwickelten Kulturen war durchaus in der Lage, biologisch aktive Substanzen in seiner natürlichen Umgebung aufzuspüren und für seine Zwecke nutzbar zu machen. Dazu gehören insbesondere psychoaktive Substanzen, wie Opiumalkaloide, Koffein, Nikotin, die Wirkstoffe von Bethel und Kawa oder diejenigen des Khat- und des Coca-Strauches. Für die „fortschrittliche“ Welt hat sich zwar die Umgebung verändert, aus der Natur wurde die Pharmazie, aber der Mensch hat sich nicht gewandelt, und ist auch heute noch sehr alert im Erkennen psychotroper Wirkungen. Die Reizüberflutung unserer modernen Welt führt ihrerseits viele Menschen zu dem Wunsch, abschalten zu können, so daß dämpfende Pharmaka exzessiv im Gebrauch sind. Aus der Exposition jedoch entwickelt sich allzu leicht Gewöhnung, und aus ihr Abhängigkeit.

### Geschichte im Überblick

Der Gott Hypnos wurde oft mit einem Mohnstengel dargestellt, und in der Tat war der Schlafmohn bis in die moderne Zeit das einzige stark wirkende Hypnotikum. Daneben gab es das Bilsenkraut („Schlafkraut“; Scopolamin, Hyoscyamin) mit seinen anticholinergen und halluzinogenen Nebenwirkungen, oft mehr tauglich zu Hexensalben als zum „holden Schlaf, dem reinen Glück“, und freilich Baldrian, Hopfen und einige andere sedierende Kräuter. 1804 isolierte Sertürner das Morphin – aber erst 1869 wurde mit Chloralhydrat das erste wirkliche, nicht analgetische Schlafmittel in die Therapie eingeführt (Liebreich). Die Entwicklung ging vom Alkohol aus, und es herrschte die irrtümliche Meinung, Chloroform werde durch die Alkalinität des Blutes aus Chloralhydrat freigesetzt. 1882 folgte das Polymer des Acetaldehyds, Paraldehyd (Cervello). Beide waren zwar abstoßend riechend, zum Teil ätzend, und dennoch wurden sie bald intensiv mißbraucht.

1885 synthetisierte Baumann das Sulfonal. Mit Trional zusammen gehörte es für einige Jahre zu den meistbenutzten Schlafmitteln. Aber es stellten sich nicht nur Mißbrauch ein, sondern auch ganz

erhebliche Nebeneffekte, so daß beide Mittel wieder aufgegeben wurden.

Erst 1902 erschien Barbitol (Veronal), 1912 gefolgt von Phenobarbital, die alle anderen Schlafmittel verdrängten. Etwa 2000 Barbiturate wurden synthetisiert, etwa 100 bis zur Marktfähigkeit entwickelt – und wenige Jahre nach ihrem Erscheinen wurde die Barbituratabhängigkeit erkannt. Dennoch hielten sich die Barbiturate ohne ernstliche Konkurrenz für viele Jahre. Die 1953 beginnende Suche nach Psychopharmaka führte auch zur Entdeckung von Meprobumat (Berger 1955). Zwar wurde nur langsam erkannt und zugegeben, daß es einen dem Phenobarbital sehr ähnlichen Wirkungshorizont besitzt, Suchtfälle waren da längst bekannt geworden. In dichter Folge wurden nun andere Substanzen mit sedativ-hypnotischen Eigenschaften entdeckt: Glutethimid (Doriden, 1954), Ethchlorvynol (Placidyl, 1955), Ethinamat (Valmid, 1955), Methypylon (Noludar, 1955). Daneben bemühte man sich, die lokale Ätzwirkung des an sich gut steuerbaren Chloralhydrates in neueren Derivaten zu mindern (z.B. Petrichloral, 1955).

Nicht nur die bessere Verträglichkeit, sondern die ab 1962 immer deutlicher werdende Woge des Mißbrauchsverhaltens verschonte auch die Schlafmittel nicht. Als Thalidomid (Contergan) 1961 wegen der verursachten schweren Mißbildungen zurückgezogen wurde, begann ein Prozeß bewußterer Kontrollen; ein Schlafmittel nach dem anderen wurde der Verschreibungspflicht unterstellt: 1961 war es Glutethimid (Doriden), 1963 folgten Pyriethyldion (Persedon), Ethinamat (Valmin) und Methaqualon (Revonal). 1968 folgte Methypylon (Noludar). Da die Barbiturate längst der Rezeptpflicht unterstanden, waren nun die Bromcarbamide die letzten noch frei erhältlichen Schlafmittel. Bald nahm nicht nur ihr Mißbrauch, sondern auch die Zahl der durch sie verursachten Vergiftungsfälle, akzidentell wie suizidal, derart zu, daß 1978 auch sie dem Rezeptzwang unterstellt wurden. Aber diese Maßnahme reichte nicht immer aus: So mußte 1982 Methaqualon schließlich der Btm-VV (Betäubungsmittelverschreibungsverordnung)

unterstellt werden, um seinen Mißbrauch zu begrenzen.

Seit 1961 waren mit Librium und kurz danach Valium die ersten Benzodiazepin-Derivate (BZD) als anxiolytische Tranquilizer im Gebrauch. Aber erst etwa 10 Jahre später wurden sie gezielt als Schlafmittel empfohlen – und eine wahre Inflation dieser Gruppe begann. 10–14% der Bevölkerung mancher westlicher Länder stehen unter dem Einfluß von BZD, und es gibt etwa 35 verschiedene eingeführte Substanzen dieser Gruppe, ohne daß Unterschiede im Wirkprofil dies rechtfertigen würden. Aber es ist richtig: Sie sind als Schlafmittel tauglich und Suizidversuche werden praktisch immer überlebt. Im Februar 1984 wurden 33 BZD weltweit der Rezeptur unterstellt – in unserem Lande allerdings änderte sich dadurch nur wenig.

Wer sich diese Geschichte vergegenwärtigt, mag Zweifel daran bekommen, ob eine bessere Kontrolle zu einer Verminderung des Mißbrauchs führt. Aber dazu abschließend noch einige Worte.

### Alkohole und Aldehyde

Die entspannende, dämpfende, angstlösende und schlaffördernde Wirkung des Ethylalkohols ist wohl bekannt. Aber auch Acetaldehyd, das erste Zwischenstoffwechselprodukt des Alkohols, hat eine deutlich sedierende Wirkung. Wahrscheinlich ist er an der Entstehung der Alkoholabhängigkeit beteiligt. Der sedierende Effekt des Alkohols wird durch Halogenierung verstärkt. Tribromethanol (Avertin) ist ein kurz wirkendes Hypnotikum, das früher als Basisnarkotikum in Gebrauch war. Trichlorethanol ist zwar ein wirksames Hypnotikum, hat aber nur geringe Bedeutung erlangt. Als Stoffwechselprodukt des Chloralhydrats ist es aber an dessen Wirksamkeit maßgeblich beteiligt.

### Amylenhydrat

ist ein Schlafmittel mit geringen Nebenwirkungen gewesen, war aber von unangenehm brennendem Geschmack. All diese Substanzen sind nur geringfügig mißbraucht worden.

Die sedierende Wirkung des *Acetaldehyds* wird durch Halogenierung wie im Trichloracetaldehyd, verstärkt. Das flüssige Chloral wird im Kontakt mit Wasser zum *Chloralhydrat* hydriert. Auch diese kristalline Substanz ist stark schleimhautreizend und von unangenehmem Geruch und Geschmack. Chloralhydrat, in seiner Wirkung dem Alkohol sehr ähnlich, erzeugt eine schwere Abhängigkeit. Eine erste Mitteilung über „Chloralisten“ stammt von Bruzelius (1880) (Zusammenfassung [17]). Während des Rauschgeschehens sind Halluzinationen keine Seltenheit. Es kommt zu starker Einnengung des Horizontes auf die Substanz und einem raschen Persönlichkeitszerfall. Beim abrupten Ab-

setzen nach chronischem Mißbrauch treten Delirium tremens-artige Bilder auf, zuweilen bestehen aber paranoid-halluzinatorische Psychosen für Wochen fort [4, 16].

Schon 1931 galt Chloralismus als eine Seltenheit, Chloral war durch die Barbiturate ersetzt worden. Heute kommt Chloral-Abhängigkeit nur noch extrem selten vor.

Zur Vermeidung der lokal reizenden Wirkung des Chloralhydrats ist eine Bindung an verschiedene Träger versucht worden. Beispiele sind: Chloral Betain, Chloralose, Chloral Salicylamid, Petrichloral, Chloralodol (Chlorhexadol), Triclofos etc. Im Magen-Darm-Trakt wird z.B. Chloralodol unter Freisetzung von Chloralhydrat gespalten. Die Freisetzung erfolgt etwas langsamer als die Resorption von Chloralhydrat, daher keine lokale Reizung. Es muß davon ausgegangen werden, daß alle diese Substanzen das Suchtpotential des Chloralhydrats besitzen, ihr Mißbrauch spielt jedoch praktisch keine Rolle.

### Paraldehyd

Die Kondensation von 3 Acetaldehyd-Molekülen führt zu einem dreifach methylierten heterozyklischen Trioxan-Ring. Auch Paraldehyd ist eine unangenehm riechende und schmeckende Flüssigkeit. Es wurde bereits 1872 von Kékulé dargestellt und steht bis heute zur Verfügung, jetzt nicht mehr als Hypnotikum sondern zur „Beherrschung von Erregungs- und Unruhezuständen bei psychotischen Zuständen“. Im Ausland wird es noch zur Behandlung des Delirium tremens benutzt. Seine Wirkung ist ebenfalls der des Alkohols sehr nahestehend: Rauschzustand, bei Überdosierung Übelkeit und Erbrechen, Hypotonie, Tachycardie, mit zahlreichen toxischen Störungen bei chronischem Mißbrauch. Toxische Psychosen sowie Entzugsdelirien und Persönlichkeitsveränderungen bei chronischem Mißbrauch sind beschrieben worden [4].

Obwohl Paraldehyd in der Apotheke zur Verfügung steht, ist Mißbrauch äußerst selten geworden.

Zahlreiche Alkohole zeigen eine hypnotische Wirkung, wobei in der Regel die primären Alkohole, wie der Ethylalkohol, schwächer wirksam sind als die sekundären und tertiären Alkohole. Durch Einführung von Halogenen wird ihre Wirkung gewöhnlich verstärkt. Hierzu zwei Beispiele:

### Methylpentynol

(Meparfynol; Oblivon) ist sowohl als freier Alkohol wie auch verestert als Methylpentynolcarbammat (Mepentamat) im Handel gewesen. Es ist ein relativ schwaches Sedativum/Hypnotikum mit einer geringen Tranquilizer-Wirkung. Der Alkohol ist eine Flüssigkeit von beißendem Geruch und brennendem Geschmack, irritierend für die Magenmu-

cosa. Es hat sich nicht durchsetzen können. Als Allotropal bis 1982 in der 'Rote Liste'. Über Mißbrauch ist wenig bekannt geworden.

### *Ethchlorvynol*

(Placidyl) ist dem vorangehenden Methylpentynol nahe verwandt, ist aber durch Chlorierung stärker wirksam als dieses. Mißbrauch ist gut dokumentiert, einschließlich von Entzugssyndromen bei Neugeborenen von Müttern unter Ethchlorvynol-Wirkung, Entzugssymptomen vom Barbiturat/Alkohol-Typ bei Erwachsenen und intravenösem Mißbrauch [8]. International der Rezeptur unterstellt.

### **Harnstoffderivate**

Ethylurethan, sein Trichlor-Analog Voluntal und Ethinamate (Valamin), das deutliche Abhängigkeit und im Entzug zerebrale Krampfanfälle [5] und ein Delir hervorrufen kann [6], sind früher als Schlafmittel eingesetzt, bald aber wegen Toxizität wieder verlassen worden. Mißbrauch und Abhängigkeit waren selten.

Wird die Carbaminsäure durch Carbamid, den Harnstoff ersetzt, so ergeben sich unter entsprechender Substitution ausgesprochene Hypnotika. Die Pyrimidin-2,4,6-trion Struktur der Barbiturate ist zur Entfaltung ihrer Wirksamkeit offenbar nicht an die heterozyklische Ringform gebunden, vielmehr kann der Ring geöffnet und erheblich modifiziert werden. Das Abhängigkeitspotential der so entstandenen Substanzen ist durchweg hoch. Wir können hier nur einige Beispiele geben.

### *Ectylurea*

ein Tagessedativum und Tranquilizer hat bereits deutliche strukturelle Beziehungen mit Barbitat. Es steht nicht mehr zur Verfügung.

Allylisopropylacetyl-Harnstoff (*Sedormid*, Apronalide) hat die Seitenketten des Aprobarbital (Somnifen), aber wie Ectylurea einen offenen Ring. Es galt als Einschlafmittel und als relativ frei von Nebenwirkungen. Abhängigkeit ist vorgekommen. Das Mittel steht jedoch nicht mehr zur Verfügung.

Bei den oben genannten Substanzen ist die strukturelle Ähnlichkeit mit den Barbituraten einleuchtend. Die übliche Darstellungsweise der Carbamate Meprobamat und Tybamate läßt eine solche Verwandtschaft weniger deutlich erscheinen, obwohl sie auch in dieser Substanzgruppe vorhanden ist (Abb. 1).

### *Meprobamat*

Gegenüber den Benzodiazepin-Derivaten (BZD) hat Meprobamat als Angst- und Spannungslöser

erheblich an Boden verloren. Die Substanz wird aber auch als Schlafmittel verschrieben (z.B. Cyron). Meprobamat hat ein hohes Abhängigkeitspotential. Vom Mißbraucher gesucht werden Rauschzustände, die sich kaum vom Alkoholrausch unterscheiden lassen. Nach plötzlichem Entzug kommt es zu einem Entzugssyndrom vom Alkohol/Barbiturat-Typ [6]. Wie bei den BZD wird trotz Abhängigkeit bei manchen Patienten die Dosis nicht oder über sehr lange Zeit zunächst nicht gesteigert, obwohl schon Abhängigkeit eingetreten sein mag (low-dose-dependence). Im Fall der Überdosierung kommen schwere, auch tödliche Vergiftungszustände vor [1]. Erfreulicherweise ist die Benutzung stark zurückgegangen. Mißbrauchsfälle sind selten geworden.

### *Tybamate*

ist ein naher Verwandter des Meprobamats. Mißbrauch sei nicht vorgekommen (Hersteller). Das Mittel ist aber in den USA nicht mehr im Handel. Abhängigkeit muß erwartet werden. Seine enge, unerwartete strukturelle Verwandtschaft zu Barbituraten ist aufschlußreich.

### *Bromureide*

Eine Sondergruppe stellen die Brom-substituierten Harnstoffderivate dar. Bevor sie Mitte 1978 der Rezeptur unterstellt wurden, waren sie die am meisten mißbrauchten Schlafmittel. Sie werden unter Abspaltung des Broms verstoffwechselt. Während ihre Eigenwirkung nur relativ kurz dauert, kumuliert freies Bromid wegen seiner langen Halbwertszeit von fast 12 Tagen. Beim chronischen Mißbrauch der Bromcarbamide kann es deswegen zum Vollbild des Bromismus kommen, mit Psychosen, Verwirrheitszuständen, Entzugsdelir (selten), aber auch milderer psychoorganischen Symptomen, Brom-Hautveränderungen (Bromoderma, Bromakne) etc. [18, 19]. Die Durchseuchung mit diesem Mißbrauch unter psychiatrischen Aufnahmen erreichte vor Unterstellung 18,7% [13]. Vergiftungen, suizidale und akzidentelle, erreichten mehr als 50% aller Schlafmittelvergiftungen. Seit 1978 ist mit der Unterstellung unter die Rezeptur dieser Mißbrauch deutlich zurückgegangen.

### *Carbromal*

war die am häufigsten beteiligte Substanz, vor Acetylcarbromal und Bromisoval. Besonders unerfreulich waren Mischpräparate aus zwei oder allen drei dieser Präparate, die außerdem noch Diphenhydramin oder andere Sedativa enthielten. Auch die Zahl der Präparate ist inzwischen merklich zurückgegangen. Große Umsicht ist bei der Verschreibung dieser Präparate geboten.

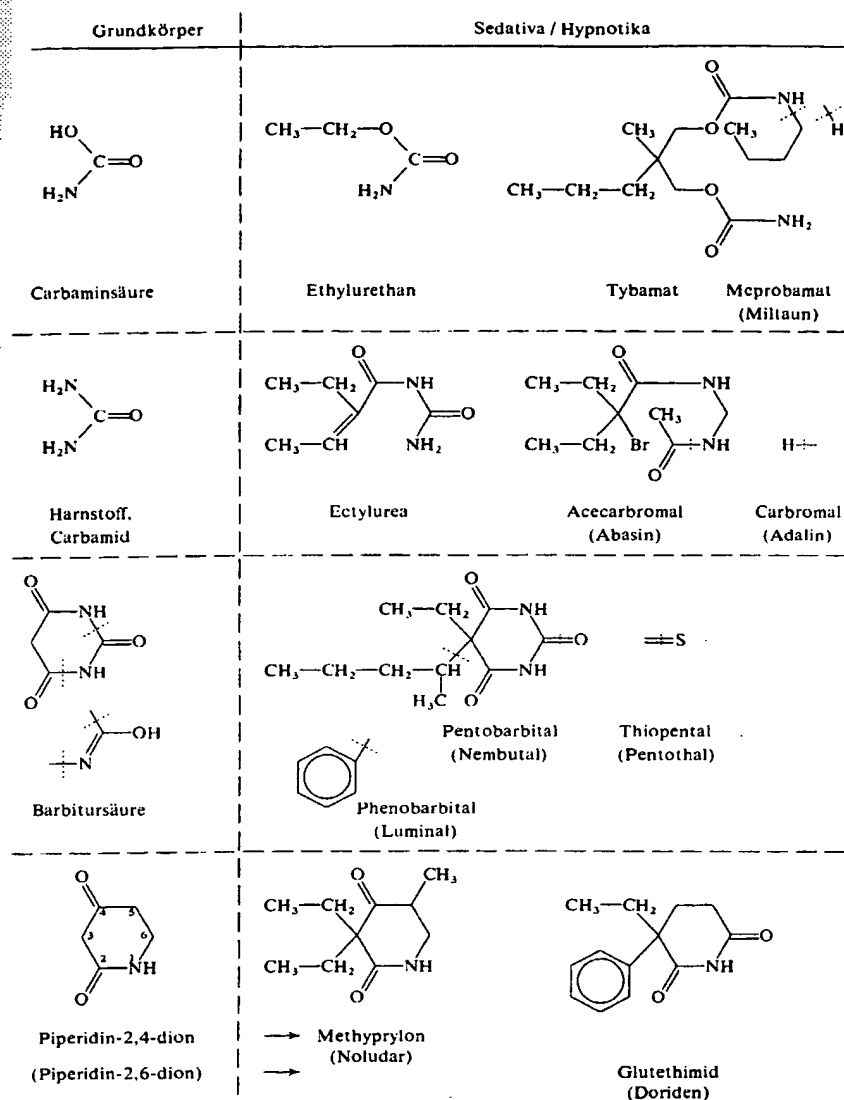


Abb. 1. Strukturelle Beziehungen zwischen Sedativa/Hypnotika der Carbamat-, Harnstoff-, Barbiturat- und Piperidindion-Reihen

### Bromide

insbesondere KBr und NaBr, die früher als Sedativa und Antiepileptika eingesetzt wurden, sind wegen der Kumulation des Bromids und der Gefahr des Bromismus fast völlig verlassen. Immerhin gibt es noch ein Calciumbromid enthaltendes Präparat (Calcibronat), gegen „Nervöse Erschöpfung und Überreizung, Angst- und Spannungszustände...“, ohne ärztliche Verschreibung käuflich. Die Warnungen gegen Bromakne und Bromismus sind deutlich. Über Bromid-Abhängigkeit gibt es reiche Literatur, aber Mißbrauch haben wir in den letzten Jahren nicht mehr gesehen.

### Barbitursäure-Derivate

Zwar haben die unterschiedlichen „Barbiturate“ verschiedene Halbwertszeiten, dennoch erscheint ihr Abhängigkeitspotential erheblich und im Ver-

gleich der Substanzen wenig unterschiedlich zu sein. Dosissteigerung ist bei fortgesetztem Gebrauch die Regel, Entzugssymptome können lebensbedrohend sein, so daß graduiert und stationär entzogen werden sollte, wenn Abhängigkeit vorliegt. Bei Überdosierung entstehen die bekannten schweren Vergiftungserscheinungen. Abhängigkeit, Toleranzentwicklung und Entzugssymptome sind in den klassischen Untersuchungen in Lexington/Ky. [7] an Hand des Pentobarbitals dargestellt worden. Andere Barbiturate unterscheiden sich davon nur graduell.

Die *Thiobarbiturate* stellen hiervon eine interessante, bisher nicht aufgeklärte Ausnahme dar. Sie sind als Kurz- oder Basis-Narkotika bzw. -Anaesthetika entwickelt worden (z.B. Buthalital, Thiopental, Thiamylal): Abhängigkeit von ihnen ist nicht bekannt geworden, wenn auch an ihrer Potenz hierzu nicht gezweifelt werden kann.

Gibt man Barbiturate als Narkotika, so muß zur Erhaltung derselben Narkosetiefe die Dosis gesteigert werden. Ob dieses als „acute tolerance“ bezeichnete Phänomen mit der Entwicklung von Gewöhnung, Toleranz und Abhängigkeit identisch ist, ist nicht abschließend geklärt. Es findet sich übrigens auch bei einigen nicht-barbiturathaltigen Sedativa/Hypnotika.

Die Barbiturate haben an Bedeutung gegenüber den Benzodiazepin-Derivaten, die ihnen als Schlafmittel nicht nachstehen oder sogar besser sind, deren Toxizität deutlich geringer ist, deren Abhängigkeitspotential allerdings leider erheblich unterschätzt wird, stark an Boden verloren. In Großbritannien hat sich kürzlich eine Kommission mit der Frage beschäftigt, ob Barbiturate entbehrlich geworden und daher aus dem Arzneimittelschatz zu streichen seien. Zweifellos aber hat Phenobarbital noch einen Platz in der Behandlung der Epilepsie, besonders in weniger entwickelten Ländern mit großer Epilepsie-Morbidität. Als Schlafmittel indessen sind Barbiturate mit ganz seltenen Ausnahmen überlebt.

Beklagenswert ist die Unsitte der *Beimischung*, wenn auch oft nur in geringen Dosen, von Barbituraten zu zahlreichen Kombinationspräparaten wie Bronchiolytika, Analgetika, Spasmolytika, Coronarmittel etc. Viele solche Mittel müssen über längere Zeit verschrieben werden – und damit ist dann Gewöhnung an das Barbiturat vorgezeichnet. (Dasselbe Prinzip gilt aber auch für Codein u.a. Mittel mit Suchtpotenz.) Gewöhnung erzeugt ein Absinken des Wohlbefindens, damit Dosiserhöhung und schließlich Abhängigkeit. Da aber der Abhängige den Barbiturateffekt sucht, wird bei der Mißbrauchsdosierung der eigentliche Wirkstoff automatisch mitgesteigert, oft bis über dessen Toxizitätsgrenze hinaus. – Bei Migränepatienten kann die Angst vor dem nächsten Anfall zu einer prophylaktischen Einnahme solcher Mittel (z.B. Migräne-Kranit; Optalidon bei anderen Schmerzpatienten) führen, schließlich zur Dauermedikation. Wird diese abzusetzen versucht, so treten rebound-Schmerzen auf, die den Schmerzmittelkonsum erhalten [21].

Noch unerfreulicher ist die Kombination zweier Barbiturate miteinander, die therapeutisch keinerlei Sinn gibt. Beide bis vor kurzem verfügbaren Präparate dieser Art, Vesparax und Medinox, waren denn auch weitverbreitete Abhängigkeitsstoffe [14]. Die Gegenmaßnahme des Bundes, die Auflage nämlich, die Dosen zu halbieren, wurde unterschiedlich beantwortet. Die Medinox Tabletten wandelten sich zu Medinox M (für „mite“): Der „Erfolg“ der halbierten Dosis aber blieb nicht aus: Im Frühwarn-System zeigte sich nach Halbierung der Dosen sehr bald eine Verdoppelung der täglichen Tablettenzahl durch die Mißbraucher. Dies dokumentiert die Fragwürdigkeit mancher soge-

nannter Ausnahmen von den Regeln der Btm-VV in Hinblick auf den Mißbrauch.

Es ist interessant – und in seinen Ursachen ungeklärt – daß Epileptiker von ihrem antiepileptischen Medikament fast nie abhängig werden, oft trotz jahrelangen Gebrauchs in hohen Dosen. Wir kennen so etwas auch von dem recht suchterzeugenden Methylphenidat (Ritalin) in seiner Anwendung beim hyperkinetischen Syndrom; hier gibt es offenbar nur einen einzigen, und noch dazu wenig überzeugenden Fall in der Weltliteratur. Man wird an den ritualisierten Gebrauch von Alkohol oder Meskalin für religiöse Zwecke erinnert.

### Piperidindione

Der Pyrimidin-Ring der Barbiturate läßt sich nicht nur öffnen ohne daß die wichtigsten Züge dieser Stoffklasse verloren gehen, er läßt sich auch modifizieren (Abb. 1). Die Fortnahme eines Stickstoffatoms und eines doppelt gebundenen Sauerstoffs führt zu Piperidine-2,4-dion bzw. Piperidin-2,6-dion.

### Pyrityldion

(Persedon) ist das Analog des Barbitals in der Piperidindion-Gruppe. Seine Toxizität gegenüber den Barbituraten scheint geringer, es sind dennoch tödliche Vergiftungen vorgekommen. Über Mißbrauch und Abhängigkeit ist wenig bekannt. Offenbar ist es nicht mehr verfügbar.

### Methypylon

(Noludar) ist ein am Ring methyliertes Persedon. An sich ein taugliches Hypnotikum und Sedativum, ist Noludar weit verbreitet mißbraucht worden. Es kommt zur Abhängigkeit vom Barbituratyp, mit gleichsinnigem Entzugssyndrom [6]. Noludar ist das Piperidindion-Analog des Metharbitals.

### Glutethimid

(Doriden) ist ein Piperidin-2,6-dion-Derivat und in seiner Seitenkettensubstitution dem Phenobarbital analog. Doriden hat ein deutliches Mißbrauchs- und Abhängigkeitspotential. Es entwickelt sich nach chronischem Mißbrauch ein Entzugssyndrom vom Barbituratyp [6], auch beim Neugeborenen von Müttern unter Glutethimid-Medikation. Doriden ist in der Bundesrepublik derzeit nicht auf dem Markt und ist derzeit kein Mißbrauchsproblem.

Auch Thalidomid (Contergan), 1961 vom Markt genommen wegen Erzeugung schwerer Mißbildungen, gehört zu den Piperidin-2,6-dionen.

### Diethylpentenamid (Novonal)

Diese Substanz ist dem Ethylurethan verwandt, kann aber auch als ein Piperidin-Dion aufgefaßt

werden, dessen Ring geöffnet wurde. Es ist ein alt bekanntes Schlafmittel [3], das in Vergessenheit geraten war und erst wieder hervorgeholt wurde, als die Brom-Harnstoff-Verbindungen unter Rezeptpflicht kamen. Es wurde 1978 gleich der Btm-VV mitunterstellt. Über seinen Mißbrauch ist auf diese Weise wenig bekannt geworden; es ist aber durchaus Vorsicht geboten. Vergiftungen sind nicht selten, sie scheinen aber meist weniger schwer zu sein als die durch Bromharnstoffverbindungen oder Barbiturate [20].

### Clomethiazol (Distraneurin)

Die Gruppe der antiepileptischen Hydantoin-Derivate hat strukturelle Beziehungen zu den Barbituraten. Ersetzt man in ihrem Imidazolidin-Ring einen Stickstoff durch einen Sauerstoff, so entsteht ein Oxazolidin-Ring wie im Paramethadion (Tri-dione) mit erhaltener antiepileptischer Wirkung. Auch der Ersatz durch ein Schwefelatom (Thiazolin-Ring) erhält u.U. den antiepileptischen Effekt, wie im Chlomethiazol, das noch deutlich krampflösend wirkt. Sein sedierender Effekt wird erst durch Seitenkettenhalogenierung offenbar. Clomethiazol (Distraneurin) hat wesentlich zur Reduzierung der Letalität des Delirium tremens beigetragen. Nach europäischer Meinung ist es im Delir auch weiterhin der Kombination eines Benzodiazepin-Derivates (Librium oder Valium) mit einem Neuroleptikum (Haloperidol) überlegen.

Clomethiazol wird auch in der Gerontopsychiatrie als Dämpfungs- und Schlafmittel bei hirnorganischen Psychosyndromen empfohlen. Zwar beeinflusst es hier die Überaktivität, kaum aber die Verwirrtheit und Desorientiertheit.

Distraneurin ist definitiv kein Mittel zur Behandlung der Alkoholkrankheit. Es sollte auch nicht zur Bekämpfung einfacher Entzugssymptome vom Alkohol eingesetzt werden und sollte nur in Notfällen, etwa vor Einweisung eines Patienten mit Delir in die Klinik, ambulant eingesetzt werden. Alkoholranke haben gelernt, daß sie ihre morgendlichen Alkoholentzugssymptome damit decken können, als Resultat einer Kreuztoleranz zwischen Alkohol und Clomethiazol. Suchtverlagerung und Polytoxikomanie sind die drohenden, und leider auch tausendfach entstehenden Folgen einer solchen Praxis; Distraneurin-Mißbrauch ist unter Alkoholkranken weit verbreitet: Frühwarnsystem-Daten erlauben den Schluß, daß etwa ein Viertel der Alkoholkranken eine persönliche Erfahrung mit dem Mißbrauch von Distraneurin hat, und davon wiederum ist schätzungsweise ein Viertel von dieser Substanz abhängig geworden. Aber auch primäre Abhängigkeit von Distraneurin ohne vorangehende Abhängigkeitskarriere, isolierter Mißbrauch und Mißbrauch durch andere als „labile Persönlichkeiten“ kommen durchaus vor.

**Tabelle 1.** „Gründe“ für die mißbräuchliche Einnahme von Clomethiazol (Distraneurin). Doppelnennungen möglich

Was war der Grund für die Einnahme von Clomethiazol (Distraneurin)?	Nennungen	
	n	%
• gegen Alkohol-/Medikamenten-Entzugssymptome	59	38.8
• gegen prädelirante/delirante Entzugssymptome	15	9.9
• als Alkohol-/Medikamenten-Verstärker	20	13.2
• als Überbrückungshilfe bei – Medikamenten-Mißbrauch – Drogen-Mißbrauch	7 8 6	4.6 5.3 3.9
• als Sedativum bzw. Hypnotikum	30 3	19.7 2.0
• aus anderen Gründen	4	2.6
Summe (Nennungen von 89 Probanden)	152	100.0

Nach abruptem Entzug kann allein durch Distraneurin ein Delirium tremens (Medikamenten-Delir) entstehen. Todesfälle durch Distraneurin-Überdosierung sind reichlich bekannt. Das Medikament hat eine relativ geringe therapeutische Breite.

Die Motive für die Aufnahme von Distraneurin bei 89 Mißbrauchern von Clomethiazol zeigt Tabelle 1.

Deckung von Alkohol- bzw. Medikamenten-Entzugssymptomen steht an der Spitze, gefolgt von der Nutzung als Sedativum und als Verstärker der Wirkung des eigentlichen Suchtmittels; hierbei sind medizinische Indikationen ausgeschlossen worden [15].

Von der ambulanten Verwendung des Clomethiazols als Schlafmittel ist wegen der Suchtgefahr abzuraten. Außer zur Bekämpfung des Prädelirs und Delirs beim klinischen Entzug von Suchtkranken sollte es an Abhängigkeitspatienten nicht gegeben werden. Dies auch aus dem Grund, daß Suchtkranke eine 10fach größere Suizidgefährdung aufweisen als die Normalbevölkerung und Distraneurin-Vergiftungen schwer und tödlich sein können.

Nur bei einer Verbesserung der Verschreibungsdisziplin für dieses im Alkohol-Delir so wertvollen Medikamentes wird es für seinen eigentlichen Indikationsbereich erhalten bleiben können, denn ein Distraneurin-abhängiger Alkoholkranker ist bei einem Delir kaum noch mit Distraneurin zu behandeln.

### Chinazolon-Derivate

Selbst diese Gruppe der Sedativa/Hypnotika trägt noch einige strukturelle Merkmale der Ver-



wandtschaft mit den Harnstoffderivaten, neben eigenen Charakteristika und Verwandtschaften.

*Methaqualon* war als Hypnotikum und Sedativum seit den späten 60er Jahren in Gebrauch, zeigte aber schon wenige Jahre nach Einführung ein erhebliches Abhängigkeitspotential. Mißbrauch, Abhängigkeit und Entzugssymptomatik sind gut dokumentiert [10]. Mißbrauchsfördernd war seine häufige Kombination mit Diphenhydramin. An Leberhomogenaten der Ratte konnte gezeigt werden, daß Diphenhydramin die Verstoffwechselung von Methaqualon zu inaktiven Metaboliten hemmt [9]. Dies könnte begründen, warum Drogenabhängige eine Steigerung des Methaqualon-Effektes durch Diphenhydramin empfinden. Der Mißbrauch breitete sich in vielen Teilen der Welt derart aus, daß Methaqualon 1982 der Btm-VV unterstellt werden mußte. Seitdem ist sein Abusus schlagartig zurückgegangen. Als Monopräparat ist Methaqualon jedoch in der Bundesrepublik noch auf dem Markt (Normi-Nox).

#### *Benzodiazepin-Derivate*

Die Gruppe der Benzodiazepin-Derivate (BZD) wird in einer gesonderten Abhandlung in diesem Heft besprochen. Deswegen beschränken wir uns hier auf wenige Angaben: Die BZD sind gute Hypnotika bzw. Sedativa, wobei es mehr auf die Dosierung als das jeweilige pharmakologische Profil ankommt. Sie sind wenig toxisch, aber belastet durch ein hohes Mißbrauchs- und Abhängigkeitspotential. Es besteht kein Zweifel daran, daß sie derzeit zu viel verschrieben werden und daß es Abhängigen trotz Unterstellung unter die Rezeptpflicht jederzeit gelingt, ihren Bedarf an BZD zu decken. Sie sollten auch bei strenger Indikation nicht länger als 6 Wochen gegeben werden, können aber nach einer Pause wieder eingesetzt werden. Entzugssymptome einschließlich eines Deliriums kommen vor, Abhängigkeit wird jedoch oft nicht erkannt, besonders bei low-dose-dependence.

Man darf gespannt sein, ob erhöhte Vorsicht der Ärzteschaft dieses Mißbrauchsproblem wird bewältigen können. Wir möchten hier erneut anregen, daß Kontrollmaßnahmen geschaffen werden, die strenger als durch einfache Verschreibung (die derzeit für BZD nicht ausreichend wirksam ist) aber weniger strikt als durch die sehr effektive Btm-Verschreibung ausgesuchte Medikamente zu kontrollieren erlaubt. Versagt die erhöhte Achtsamkeit der Ärzte, so müßte ein solches Instrument bereitstehen.

#### *Antihistaminika*

Die sedativen Antihistaminika, Anticholinergica und Beta-Blocker sind als Gruppe der „sedativen Autonomica“ zusammengefaßt worden [2]. Es er-

scheint uns eher fraglich, ob der sedative Nebeneffekt solcher Präparate ihren Einsatz als Hypnotika tatsächlich rechtfertigt.

Antihistaminika haben eine unerwünschte (Verkehr) eigene sedierende Wirkung. Davon sollen nur Terfenadine und Astemizol eine Ausnahme machen. Erst seit einigen Jahren sind einige Antihistaminika auch als Hypnotika in der Apotheke. Eine solche Entwicklung ist nicht wünschenswert. Ebenso unerwünscht ist die Beteiligung an Mischpräparaten unter alleiniger Nutzung ihrer sedativen Wirkung.

*Diphenhydramin* hat eine bedeutende sedierende Wirkung. Diphenhydramin ist keine harmlose Substanz. Psychosen sind beschrieben worden; außerdem vermag es, wie oben für Methaqualon geschildert, die Inaktivierung anderer Sedative zu verzögern. Diphenhydramin ist auch mit anderen Dämpfungsmitteln kombiniert worden, z.B. mit Meprobamat (Visano), Carbromal (Plantiva) und Diethylpentenamid (Betadorm N). Als hypnotisches Monopräparat stehen mehrere Fertigarzneimittel zur Verfügung (z.B. Selodorm, S.8, Sekundal-D). Diphenhydramin-Abhängigkeit kommt durchaus vor.

*Doxylamin* ist ein naher Verwandter des Diphenhydramins und als Antihistaminikum eingeführt (Mereprine). Jüngst ist es aber auch als Schlafmittel in Benutzung (z.B. Gitalun, Sedaplus). Den meisten Mißbrauch zeigt interessanterweise jedoch das Hypnotikum Hoggar N. Der Grund hierfür dürfte nicht nur im Doxylamin selbst liegen, sondern auch darin, daß Hoggar früher Carbromal enthielt und daß dieser Name dadurch in der Mißbraucherszene gut eingeführt war. Freilich erhöht dies den Umsatz, diese Art der Namensweitergabe ist jedoch sehr bedenklich. Sie fördert in der geschilderten Weise die Suchtverschleppung von einer Substanz zu einer anderen, oft ohne daß der Abhängige dies realisiert. Wir glauben, daß das Anhängen eines Buchstabens, wie hier von Hoggar zu Hoggar N, wenigstens dann keine ausreichende Bezeichnungsänderung beim Wechsel von einem zu einem anderen Inhaltsstoff ist, wenn es sich um Substanzen mit Abhängigkeitspotential handelt. Eine Verbesserung des Vorgehens wäre hier dringend nötig.

*Tripeleminamin*, enthalten in dem Antihistaminikum Plimasin, zusammen mit Methylphenidat (Ritalin) ist in dieser Kombination sicher als Sedativum ungeeignet, obwohl es eine eigene sedierende Wirkung besitzt. Wir möchten es hier aber deswegen erwähnen, weil es mit Pentazocin zusammen genommen eine eigene, von Mißbrauchern als heroinartig empfundene Wirkung hervorbringt („T's and blues“, USA). Dies erinnert an den oben unter Methaqualon beschriebenen Effekt. Weil unseres Wissens Interaktion mit anderen zentralwirksamen Analgetika nur ungenügend untersucht wurden,

**Tabelle 2.** Die am häufigsten als *Mißbrauchsstoffe* genannten Präparate der *Sedativa/Hypnotika-Gruppe* (Frühwarnsystem 1976–1985, n=4410).

o = nicht mehr im Handel  
 x = Zusammensetzung geändert  
 An = Analgetika-Mischpräparat  
 Ba = Barbiturat enthalten  
 BZD = Benzodiazepin-Derivate  
 SH = (andere) Sedativa/Hypnotika

	Name des Präparates Inhaltsstoff	Gruppe	n	Mißbrauch			
				Pro- bie- rer %	z.Zt. der Unter- suchung %	regel- mäßig %	abhän- gig %
o	Mandrax Methaqualon Diphenhydramin	SH	724	11.9	69.5	24.0	53.3
(x)	Medinox Cyclobarbitol Secobarbitol	Ba	552	8.3	68.5	34.1	63.2
o	Vesparax Brallobarbitol Secobarbitol Etodroxizin	Ba	552	10.9	69.9	41.8	58.5
	Distraneurin Clomethiazol	SH	380	9.7	79.2	42.9	64.2
o	Nembutal Pentobarbitol	Ba	208	20.7	63.6	26.4	48.6
o	Dolestan Diphenhydramin	SH	199	4.2	95.6	57.3	76.4
x	Spasmo-Cibalgin Allobarbitol Propyphenazon Drofenin	An	182	8.4	61.4	41.8	62.1
	Betadorm Diphenhydramin Carbromal	SH	181	5.1	89.9	49.7	77.9
	Optalidon Butalbital Koffein Propyphenazon	An	177	3.8	74.2	54.2	70.6
x	Staurodorm Carbromal Methaqualon Benactyzin	SH	145	11.2	77.5	35.9	61.4
	Rohypnol Flunitrazepam	BZD	141	7.9	70.1	53.9	70.9
	Rosimon Phenobarbitol Phenacetin, Koffein, Aspirin, Butetamid, Ethenzamid	An	86	19.2	72.9	5.8	59.3
	Halbmond Diphenhydramin	SH	85	6.8	78.3	40.0	64.7
	Dalmadorm Flurazepam	BZD	84	6.3	83.8	38.1	83.3
	Mogadan Nitrazepam	BZD	80	8.3	54.5	33.8	56.3
	Optalidon spez. Butalbital, Koffein Propyphenazon Dihydroergotamin	An	56	1.9	79.2	51.8	83.9
	Baldrian Baldrian	SH	43	23.1	33.3	14.0	39.5
x	Eatan Methaqualon Promazin	SH	42	9.1	66.6	42.9	57.1
o	Novo-Dolestan Diphenhydramin	SH	42	15.8	87.5	50.0	66.7
	Speda Vinylbital	Ba	39	10.8	81.8	41.0	79.5
	Migräne-Kranit Phenobarbitol Koffein Paracetamol Propyphenazon Ethaverin	An	37	2.8	82.9	59.5	91.9
o	Adalin Carbromal	SH	33	3.2	93.3	54.5	78.8

möchten wir vor seiner Kombination mit solchen Analgetika warnen. T's and blues hatten in den USA ein ganz erhebliches Suchtpotential.

Auch Promethazin ist im Grunde ein Antihistaminikum. Es hat aber ganz offenbar ein nur geringfügiges Mißbrauchspotential.

*Meclozin* ist ein als Schlafmittel (Calmonal) in seiner Nebenwirkung eingesetztes Antiemetikum. Eine seiner Indikationen heißt „Unruhe und vegetativ funktionelle Störungen bei Alkohol und Suchtmittelentziehung“. Ist es als Sedativum effektiv, so müßte diese Indikation sehr restriktiv behandelt werden, wegen der immanenten Suchtverlagerung. Über Mißbrauch ist jedoch bisher relativ wenig bekannt geworden.

*Anticholinergisch* wirkende Medikamente werden vielfach mißbraucht, z.B. die Belladonna-Alkaloide und mehrere Antiparkinson-Mittel. Der Mißbraucher zielt aber nicht auf den sedierenden Effekt, sondern auf die psychotomimetische bzw. halluzinogene Wirkung.

Beta-adrenerge Blocker, z.B. Oxprenolol, Alprenolol haben gewisse sedierende Eigenschaften, sie sollten jedoch möglichst nicht als Sedativa eingesetzt werden. Schon gar nicht gerechtfertigt erscheint ihr Einsatz bei nicht pathologischen Zuständen wie normale Examensangst, vor sportlichen Wettbewerben etc.

### Weitere Sedativa und Hypnotika

Neuroleptika und bestimmte Antidepressiva haben sedative Nebeneffekte. Wegen ihrer Nebenwirkungen ist ihr Einsatz als Sedativa jedoch selten vertretbar. In der Gruppe der Phenothiazin-Derivate führte eine Verkürzung der Seitenkette zu potenten Sedativa. Ein Beispiel hierfür ist Promethazin.

*Promethazin* (Atosil, Phenergan) ist kein Neuroleptikum, sondern ist als Beruhigungs- und Schlafmittel geeignet. Offenbar besitzt es kaum ein Suchtpotential und wird unseres Erachtens mit diesem Wirkprofil zu wenig eingesetzt.

*Doxepin* (Aponal) wird in der Regel als Antidepressivum geführt, hat aber zugleich eine brauchbare sedierende Wirkung bei guter Verträglichkeit. Es ist gegen Schlaflosigkeit im Entzug von Alkohol und Drogen eingesetzt worden [12] und hat sich auch uns in dieser Beziehung bewährt. Doch auch mit dieser Substanz kommt Mißbrauch vor, so daß vorsichtige Anwendung geboten ist.

*Benzocetamin* (Tacetin) hat neben einer entspannenden und sedierenden Wirkung einen „stimmungsausgleichenden“ und geringgradig antidepressiven Effekt. Seine Indikationen sind psychovegetative Syndrome mit Angst- und Spannungszuständen, Unruhe, emotionale Labilität, Schlafstörungen.

*L-Tryptophan* ist derzeit abschließend noch nicht zu beurteilen, insbesondere nicht in seinem

Wert als Ersatz für Schlafmittel nach Hypnotika-Abhängigkeit. Es ist nicht zu erwarten, daß es dabei ausreichend wirksam ist.

### Phytosedativa

Die zahlreichen Präparate auf der Basis von Baldrian (*Valeriana* off., z.B. Baldriedon), Hopfen (*Humulus lupulus*, z.B. Hovaletten), Kava (*Kawa-Kawa*, Kavain; z.B. Neuronica), Passiflora und ihre zahlreichen Mischpräparate werden oft als wohlgemeinte Placebopräparate verstanden und haben oft gewiß auch diese, übrigens segensreiche, Wirkung. Gerade aber von Baldrianpräparaten kann auch eine psychische Abhängigkeit bestehen, die nicht zu unterschätzen ist.

Hochkonzentrierte alkoholische Lösungen, wie Klosterfrau Melissengeist, dürften in erster Linie durch ihren Alkoholgehalt sedierend wirken und sind deswegen nur sehr begrenzt einsetzbar. Gerade ältere, begüterte Frauen, die Alkoholmißbrauch weit von sich weisen würden, hängen gar nicht selten an ihrem Melissengeist zum Schlafen, mit einem erheblichen – und nicht billigen – Konsum.

### Mißbrauchshäufigkeit in der Bundesrepublik

Um einen Eindruck über die quantitative Verteilung des Mißbrauchs von Sedativa und Hypnotika in der Bundesrepublik zu geben, haben wir die im Frühwarn-System [14] genannten Präparate nach der Häufigkeit der Nennungen in Tabelle 2 aufgeführt.

Diese Statistik beruht auf intensiver Befragung von 4410 Suchtkranken aller Arten in randomisiertem Zugang in den Jahren 1976 bis Ende 1985. Der Spalte über die Häufigkeit der Nennungen folgen 3 Spalten mit Daten zum Mißbrauchsmuster: Die erste davon gibt an, wieviele der Mißbraucher Probierer geblieben sind; gewöhnlich ist diese Zahl am niedrigsten je größer das Mißbrauchspotential eines Präparates ist. Die zweite Prozentzahl gibt an, bei wievielen der untersuchten Probanden der Mißbrauch mit diesem Präparat zur akuten Therapiesituation zur Zeit der Beobachtung beigetragen hat. Die dritte dieser Kolonnen gibt an, wie hoch der Prozentsatz der Mißbraucher war, die das Präparat regelmäßig einnahmen. Die vierte Spalte ganz rechts nennt den Prozentsatz der Mißbraucher, die von dem Präparat als abhängig eingestuft wurden (unter Ausschluß der Probierer). Diese vier Kolonnen geben einen Eindruck über das praktizierte Suchtpotential des jeweiligen Präparates.

Da Mandrax nicht mehr auf dem Markt ist, Medinox in seiner Frequenz nach der Dosisverminderung noch nicht eindeutig beurteilt werden kann und Vesparax jetzt unter der Btm-VV steht, wird die Liste von Distraneurin angeführt. Seda-

Tabelle 3. Bezugsquelle mißbrauchter Sedativa/Hypnotika bei 2219 randomisiert ausgewählten Suchtkranken (Frühwarn-System 1982–84)

Präparat/Substanz	Probanden (n = 2219) n	Verfüg- barkeit	Bezugsquelle (in %)					
			Handel, legal n	Rezept n	Freund n	Dealer n	Apoth.- Einbr. n	andere n
Tavor	209	Rp	6.4	82.7	4.1	2.7	0.5	3.6
Limbatriel	131	Rp	4.3	81.9	6.5	1.4	0.7	5.1
Lexotanil	406	Rp	8.8	75.3	6.0	4.0	1.2	4.7
Distraneurin	137	Rp	8.7	73.7	9.3	5.0	—	3.7
Optalidon	115	Rp	18.4	64.8	3.2	1.6	2.4	9.6
Mogadan	49	Rp	7.5	62.3	15.1	3.8	5.7	5.7
Valium	704	Rp	6.1	60.7	15.5	10.4	2.2	5.2
Spasmo-Cib.	129	Rp	20.0	53.8	9.0	9.7	3.4	4.1
Cafergot, -PB	46	Rp	54.3	45.7	—	—	—	—
Vesparax	320	Rp	2.3	40.3	15.6	34.3	4.3	3.3
Medinox	340	Rp	2.1	38.9	15.3	38.2	3.5	1.9
Nembutal	103	(Rp)	2.9	36.8	16.9	33.1	7.4	2.9

tiva und Hypnotika, die in der Liste nicht enthalten sind, sind von weniger als 30 der abgefragten 4410 Personen mit Suchtproblemen (0,7%) mißbraucht worden.

#### Bezugsquelle bei Abhängigkeit

Im Frühwarnsystem werden die Patienten mit Abhängigkeitsproblemen auch danach gefragt, woher sie jede der von ihnen mißbrauchten Substanzen bezogen haben. Es ist hier zunächst zu betonen, daß es sich dabei um Mißbrauch, nicht aber medizinisch indizierten Gebrauch handelt. Die Ergebnisse einer Befragung von 2219 Probanden aus den Jahren 1982–84 sind in Tabelle 3 dargestellt. Doppelnennungen waren bei dem Bezug aus mehr als einer Quelle möglich.

Die Tabelle gibt einen Eindruck darüber, wie häufig bei den verschiedenen Sedativa und Hypnotika, einschließlich der Benzodiazepin-Derivate der Arzt, sehr wahrscheinlich oft unbewußt, den Abhängigkeitsstoff zu beschaffen geholfen hat. Oft wird in dieser Situation mehr als ein Arzt benutzt, oft werden auch Schlaflosigkeit und Unruhe vorgetauscht, und nicht selten werden Geschichten präsentiert: Man sei auf Reisen und habe sein Rezept daheim vergessen, usw. Nicht ganz selten allerdings erkennt der Arzt halb, daß es sich hier um eine Abhängigkeit handelt, schließt die Augen und verschreibt – „denn sonst geht er doch nur zu einem anderen Arzt“. Wir möchten mit der obigen Tabelle zur Vorsicht mahnen.

#### Diskussion

Die Anwendung von Schlafmitteln und in gewisser Weise auch von Sedativa ist nahezu immer eine therapeutische Maßnahme zweiter Wahl. In jedem Falle sollte die Ursache der Schlafstörung bzw. der

Unruhe ermittelt werden und die Therapie dann kausal angesetzt werden. Hierauf ist immer wieder eindringlich hingewiesen worden [11]. Ältere Leute, die oft an Schlafstörungen leiden, sind keinesfalls so gefeit gegen Schlafmittelmisbrauch wie dies oft angenommen wird. Insbesondere dann, wenn sich Mißbrauch von Alkohol oder Medikamenten in ihrer Anamnese findet.

Schlafrhythmusstörungen im Zusammenhang mit zu hohen Ansprüchen an das Schlafmaß, Depression, Hypoxie des Gehirns sind die häufigsten Ursachen von vermeintlichen oder realen Schlafstörungen. Die Abmessung der wirklich geschlafenen Zeit und ein intensives Gespräch mit dem Schlaflosen, Antidepressiva, Herzbehandlung zur Verbesserung der Hirndurchblutung sind oft bessere „Schlafmittel“ als die Hypnotika und haben daneben den Vorzug der Freiheit von Abhängigkeit. Zu später Koffein-Gebrauch könnte die Ursache sein, aber Hypotoniker schlafen nicht selten mit Koffein am Abend. Und: Sorgen halten wach, ungelöste Probleme, Ausweglosigkeit – es gilt, eine Lösung zu finden. Aber auch auf die Regelung des Tagesrhythmus und die zahlreichen physikalischen Mittel und psychiatrischen Möglichkeiten der Induktion und Erhaltung des natürlichen Schlafes sei hier ausdrücklich verwiesen.

Auch Sedativa und Hypnotika – wie Stimulantien, Anxiolytika, Beta-Blocker, Antidepressiva, Benzodiazepin-Derivate und alle übrigen, die Befindlichkeit verändernden psychoaktiven Medikamente – sind außerhalb eines krankhaften Zustandes grundsätzlich keine legitimen Mittel zur Bewältigung von Lebenssituationen!

Wenn auch offenbar unterschiedlich lange nach Therapiebeginn, so nehmen doch alle Schlafmittel an Wirksamkeit ab, wenn sie kontinuierlich eingenommen werden. Dies kann schon nach einer Woche der Fall sein oder erst nach einem Monat, sel-

ten einmal nach längerer Zeit. Der Patient steigert daraufhin die Dosis, so daß die Tachyphylaxie zum Anstoß für Gewöhnung und Abhängigkeit wird.

Wird bei restriktiver Indikation die Anwendung eines Schlafmittels über längere Zeit unerlässlich, so sollten Pausen eingeschaltet werden, über die der Patient wegen der Rebound-Schlaflosigkeit, des Rebound-Rem-Schlafes und nicht selten auftretender ängstlicher Verstimmung psychisch hinweggetragen werden muß. Zuweilen hilft auch der Wechsel zu einem anderen Schlafmittel.

Alle bis heute bekannten Schlafmittel und Sedativa werden mindestens gelegentlich mißbraucht, und wir kennen Abhängigkeitsfälle von fast jedem Hypnotikum. Dies wird durch die Verbesserung der Schlafmittel mit einer Erweiterung der Spanne zwischen hypnotischer und suchterzeugender Wirkung nur bedingt zu beheben sein, weil die sedierende Wirkung selbst bei vielen Menschen zum Anstoß einer Suchtentwicklung wird. Das Problem der Abhängigkeit von Sedativa/Hypnotika wird noch für lange Zeit mit uns sein. Aber sicher hat eine Gesellschaft, die in der Lage ist, vorzügliche Medikamente zu schaffen, auch die Pflicht, ihre schwächeren und verführbaren Mitglieder vor der Gefährlichkeit dieser Medikamente zu bewahren.

Wir hatten zu Anfang dieser Zeilen erörtert, ob es sinnvoll sei, ein Schlafmittel, oder ein Suchtmittel nach dem anderen zu kontrollieren – es mag sich das Suchtbestreben der Mißbraucher nur verlagern und das Problem werde dadurch nicht aufgehoben, nur verschoben. So wird auch heute noch vielfach argumentiert. Der Weg neuer angeblich suchtfreier Medikamente zum Mißbrauch, zur persönlichen und sozialen Last und zur Unterstellung unter wirksamere Kontrolle wiederholt sich zwar, aber einiges hat sich daneben doch grundlegend geändert: Die Substanzen mit psychotropen Wirkungen sind in vielen Gruppen wesentlich sicherer geworden und auf manchen Gebieten, wie etwa den zentral wirksamen Analgetika, zeichnet es sich ab, daß eine gangbare Lücke zwischen Analgetika-Wirkung und Suchtpotential gefunden werden mag. Es ist nicht ausgeschlossen, daß wir Grundlegendes über die Sucht bald erfahren werden und daß wir mit solchen neuen Erkenntnissen mehr Menschen zu schützen lernen, die sonst den Elendsweg der Abhängigkeit hätten gehen müssen. Allerdings sind wir auch in Gebiete vorgestoßen, in denen die Trennung zwischen Wirkung und Suchtpotential wenig aussichtsreich ist, wie z.B. bei der Angst und beim chronischen Schmerz, denn die Befreiung von beiden ist einer künstlichen Euphorie so nahestehend, daß eine Bindung an den Befreier nicht ausbleiben kann. Sucht hat viele Übergänge in normales Verhalten und umgekehrt.

## Zusammenfassung

Darstellung der wichtigsten Sedativa und Hypnotika im Hinblick auf ihr Abhängigkeitspotential und den mit ihnen derzeit praktizierten Mißbrauch. Ordnung der Präparate erfolgt nach chemischen Gesichtspunkten im Sinne von Struktur-Aktivitäts-Relationen. Abschließend wird eine Übersicht über die Mißbrauchshäufigkeit der am meisten mißbrauchten Sedativa und Hypnotika gegeben. Es folgen Hinweise auf die Alternativen für eine medikamentöse Behandlung mit Dämpfungsmitteln und Schlafmitteln.

## Literatur

1. Allen MD (1977) Clin Toxicol 11:501
2. Baldessarini RJ (1980) Drugs and the treatment of psychiatric disorder. In: Goodman & Gilman (eds) The pharmacological basis of therapeutics, 6th edn. McMillan, New York, p 391
3. Bockmühl, Schaumann (1928) Dtsch Med Wochenschr 54:270
4. de Boer W (1956) Pharmakopsychologie und Psychopathologie. Springer, Berlin Heidelberg New York
5. Ellingwood et al. (1962) N Engl J Med 266:185
6. Essig J (1966) J Am Med Assoc 196:714
7. Fraser HF, Wikler A, Isbell H, Johnson NK (1957) Partial equivalence of chronic alcohol and barbiturate intoxications. QJ Stud Alcohol 18:541
8. Glauser FL (1976) Arch Intern Med 84:46
9. Hindmarsh KW (1978) J Pharm Sci 67:1547
10. Inaba DS et al. (1973) J Am Med Assoc 224:1505
11. Kanowski S (1983) Gestörter Schlaf bei alten Leuten: Maßgeschneiderte Therapie. MK Ärztl Fortb 33:18
12. Kerscher M (1980) Doxepin per os zur Behandlung bei Drogenabhängigkeit (insbesondere vom Morphinat-Typ). Inaug Dissert München
13. Keup W (1980) Durchseuchung mit Schlafmitteln und Bromismus bei Mißbrauch von Brom-Harnstoff-Verbindungen. In: Keup W (Hrsg) Folgen der Sucht. Thieme, Stuttgart New York
14. Keup W (1985) Mißbrauchssubstanzen. Nennungen von Substanzen mit praktiziertem Mißbrauch im Frühwarnsystem („Sternchenliste“). Suchtgefahren 31:174
15. Keup W (1986) Das Mißbrauchsmuster von Clomethiazol (Distraneurin). Suchtgefahren 32: im Druck
16. Krekeler OM (1931) Chronische Chloralhydrat-Vergiftung (Chloralismus). Slg Vergift Fälle 2, Teil B: 18
17. Margetts EL (1950) Chloral delirium. Psychiatr Q 24:278
18. Poser W, Poser S, Echternkamp M (1974) Mißbrauch bromhaltiger Schlaf- und Beruhigungsmittel. Dtsch Med Wochenschr 99:2489
19. Schwabe U (1977) Jährlich 1000 Todesfälle durch rezeptfreie bromcarbamid-haltige Schlafmittel in der Bundesrepublik. Dtsch Med Wochenschr 102:885
20. Siegers CP, Pentz R, Gehlhoof C, Oltmann SD (1978) Vergiftungen mit Diethylpentenamid. Intensivmedizin 15:245
21. Wörz R, Baar H, Draf W, Garcia J, Gerbershagen HU, Gross D, Magin F, Ritter K, Scheifele J, Scholl W (1975) Kopfschmerz in Abhängigkeit von Analgetika-Mischpräparaten. MMW 117:457

Prof. Dr. W. Keup  
J.-Schauer-Straße 16  
D-8039 Puchheim b. München